

TRISOMIE C PARTIELLE PAR TRANSLOCATION

t (Cp - ; Gp +)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Université)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 5 MAI 1973

PAR

GARY ELLIOTT BONN

né le 14 novembre 1943

à Montréal(Canada)

Président du Jury : M. le Professeur MESSERSCHMITT
Juges : M. le Professeur PIUSSAN
: Mme le Professeur VENDRELY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551524_0004

TRISOMIE C PARTIELLE PAR TRANSLOCATION

$t(Cp-; Gp+)$

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Université)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 5 MAI 1973

PAR

GARY ELLIOTT BONN

né le 14 novembre 1943

à Montréal(Canada)

Président du Jury : M. le Professeur MESSERSCHMITT
Juges : M. le Professeur PIUSSAN
: Mme le Professeur VENDRELY

TRISOMIE G PARTIELLE PAR TRANSLOCATION

(Cp - Cp -)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDICINE
(Système d'Amsterdam)

PRESENTEE ET SOUSTENUE PUBLIQUEMENT

LE 2 MAI 1875

PAR

GARY ELLIOTT BORN

de la ville d'Amsterdam

à Amsterdam



Président de jury : M. le Professeur H. J. VAN DER WEGE
Membres : M. le Professeur J. VAN DER WEGE
M. le Professeur J. VAN DER WEGE

TO MY WIFE,

PARENTS

AND IN-LAWS

whose love, patience and understanding made
everything worthwhile.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MESSERSCHMITT
Professeur d'Hématologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter
d'être le Président de notre Jury, et nous vous en re-
mercions.

Nous avons pu bénéficier de la clarté de
votre enseignement.

Nous vous prions de trouver ici l'expression
de notre respect et de notre dévouement.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Ch. PIUSSAN
Maître de Conférence, Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous avons suivi avec le plus grand intérêt
votre enseignement de pédiatrie.

Vous avez accepté avec bienveillance de juger
cette thèse.

Nous vous prions de trouver ici nos remercie-
ments les plus sincères et les plus respectueux.

A NOTRE JUGE

Madame le Professeur C. VENDRELY

Maître de Conférence, Agrégé d'Histologie - Embryologie,
Chef du Laboratoire de Cytogénétique.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de
juger ce travail,

Veillez trouver ici, l'expression de notre
profond respect.

TO Dr. LE BOZEC

Médecin des Hôpitaux

Chef du Service de Pédiatrie II

(Pédiatrie néo-natale et Centre des Prématurés)

du Centre Hospitalier d'Amiens.

Whose warm acceptance of me into his service enabled the pursuit of a very worthy "stage" and the completion of this work.

TO Dr Bernard RISBOURG

Assistant - chef de clinique

Service de Pédiatrie II du Centre Hospitalier d'Amiens.

Whose friendship and guidance is a continuous source of inspiration.

TO PROFESSOR P. HARICHAUX

Professeur de Physiologie

Who accepted me into his department not only as a student but as a research fellow that I might pursue my interests in Physiology.

TO ALL MY PROFESSORS

Who throughout my medical studies guided me and understood the difficulties of a student studying in a foreign country and in a foreign tongue.

Their teachings and high standards of excellence will always serve as an indelible example to me.

P L A N

- INTRODUCTION

- PREMIERE PARTIE

- . observation
- . iconographie

- DEUXIEME PARTIE : COMMENTAIRES

. LES ANOMALIES DU GROUPE C

I. Les trisomies C

- A - Les trisomies C libres
- B - Les trisomies C avec mosaïcisme
- C - Les trisomies C partielles par translocation

II. Syndrômes de délétion d'un chromosome C

. NOTIONS SUR LES DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

A/ Notions générales

I. Les anomalies de nombre

- trisomies
- monosomies
- mosaïques et chimères

II. Les anomalies de structure

- délétions
- chromosomes en anneau
- inversions péri-centriques
- inversions para-centriques
- iso - chromosomes

B/ Les translocations

- . PRONOSTIC - SEGREGATION DES TRANSLOCATIONS - CONSEIL
GENETIQUE

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'observation qui fait l'objet de notre thèse concerne un nouveau-né de sexe féminin, polymalformé, chez lequel l'existence d'un chromosome 22 anormalement long a pu être liée à la translocation, sur ce chromosome, du bras court d'un chromosome du groupe C.

Le caryotype de l'enfant est donc : 46, xx, Gp+.

L'explication de cette anomalie a été fourni par l'étude du caryotype des parents : celui du père est normal, mais celui de la mère objective une translocation équilibrée $t(Cp- ; Gp+)$

Ainsi l'enfant dont nous rapportons l'observation présente une trisomie C partielle.

PREMIERE PARTIE

- Observation
- Iconographie

OBSERVATION

L'enfant L. . . Alexandra est adressée le 4 avril 1972 au Service de Pédiatrie néo-natale du Centre Hospitalier d' Amiens pour dysmaturité et syndrome polymalformatif.

ANTECEDENTS

- Il s'agit d'un enfant né au terme d'une grossesse apparemment normale, ne pesant que 2,080 kg. L'examen clinique des signes de maturité et l'examen neurologique confirment qu'il s'agit bien d'un enfant né à terme ; il existe donc une dysmaturité importante.
- les parents sont bien portants et non consanguins ; au moment de la naissance, la mère âgée de 23 ans et le père de 26 ans.
- Il s'agit d'une 3ème grossesse : les deux grossesses précédentes ont abouti à un avortement spontané avant le 3ème mois. Le bilan gynécologique réalisé au décours de la deuxième fausse-couche n'a objectivé, ni malformation utérine, ni déficit hormonal. Une étude carcinologique n'a pas été effectuée sur les produits de ces deux avortements spontanés.

ETUDE CLINIQUE

A l'entrée dans le Service, l'examen met en évidence :

- une hypotrophie pondérale importante : poids de naissance = 2,080 kg, taille normale (49 cm), périmètre crânien = 31 cm.
- La peau est parcheminée, garde le pli, et présente un livedo.

- Un ensemble dysmorphique complexe, comportant :

- . Une micro-céphalie (PC = 31 cm), avec front saillant : le diamètre antéro-postérieur est plus grand que le diamètre transversal.
- . Les oreilles sont mal ourlées et leur implantation est basse.
- . Un bec de lièvre bilatéral avec fissure palatine complète.
- . Le thorax et le bassin sont étroits.
- . L'existence d'un pied-bot à droite.

Lors de son admission, l'enfant présentait des troubles respiratoires avec score de Silvermann à 6/10 ; ces troubles étaient en rapport essentiellement avec ^{un} encombrement broncho-pulmonaire, qui a rapidement disparu après clapping et aspiration.

L'examen neurologique était par contre très altéré : hypotonie globale, absence complète des réflexes archaïques, absence de succion et de déglutition.

EVOLUTION

Les troubles respiratoires ont disparu en quelques jours.

L'alimentation a dû être effectuée par gavages et à aucun moment il n'a été possible de donner à boire à l'enfant à la tétine.

Le bilan des malformations a été complété par :

- bilan cardiaque (électrocardiogramme, télécoeur baryté) qui n'a objectivé aucune malformation décelable ;
- des radiographies de squelette complet qui n'ont objectivé aucune malformation ;
- une urographie intra-veineuse : normale ;
- fond d'oeil : normal ;
- électroencéphalogramme : électrogénèse corticale très lente ;
- chromatographie des acides animés sanguins et urinaires : normale ;
- Examens hématologiques :
 - . Electrophorèse de l'hémoglobine : normale ;
 - . Indice de segmentation des polynucléaires : normal.

L'enfant est restée hospitalisée jusqu'au moment de son décès, qui est survenu à l'âge de 2 mois. Une absence complète de développement psychomoteur a été notée et la prise de poids a été très faible moins de 500 gr. en deux mois.

Le décès est survenu à l'âge de 2 mois, après une crise de cyanose imputable à une fausse route alimentaire.

AUTOPSIE

- Temps thoracique : thymus volumineux ; poumons présentant un aspect dense et congestif avec de multiples taches pettechiales ; présence de lait dans les bronches et les bronchioles confirmant le diagnostic de fausse route alimentaire.

Le coeur est de volume normal ; aucune anomalie des cavités cardiaques ni des gros vaisseaux de la base n'a été mise en évidence par une dissection complète.

- Temps abdominal : Pas de malformation digestive ni rénale.
- Temps crânien : Cerveau de poids et de volume normal en fonction du poids de l'enfant ; les sillons sont bien identifiables, délimitant des lobes circonvoles de topographie normale.
Aucune anomalie anatomique n'a été notée ; en particulier les pédoncules olfactifs et les racines olfactives sont normaux, et il n'y avait pas d'agénésie du corps calleux.

DERMATOGLYPHES

- Pour le proposant : plis de flexion anormaux
Crête palmaire immature
Triradius axiaux en t.
- Pour la mère : Plis de flexion normaux
Triradius axiaux

ETUDE CYTO-GENETIQUE

L'étude du caryotype du proposant a été faite à partir d'une culture de leucocytes sanguins. Elle a montré la présence d'un chromosome du Groupe G, probablement le 22, ayant un bras court anormalement long. Son caryotype est donc : 46, XX, Gp+.

La chromatine sexuelle est positive.

L'examen du caryotype de la mère du proposant a montré la même anomalie que chez le propositus en ce qui concerne les chromosomes du groupe G. Par ailleurs, un des chromosomes du groupe C est remplacé par un chromosome "pseudo D". L'hypothèse la plus probable est celle d'une translocation équilibrée du bras court d'un chromosome C sur le bras court d'un chromosome G.

Le caryotype de la mère du propositus s'établit donc de la façon suivante : 46, XX, t(Cp- ; Gp+).

La chromatine sexuelle maternelle est normale.

Le caryotype du père du propositus est un caryotype masculin normal : 46, XX.

GROUPES SANGUINS

L'étude des groupes sanguins du propositus et de ses parents ne montre pas de transmission anormale.



Cliché n° 1 : Enfant L. . Alexandra : microcéphalie,
bec de lièvre bilatéral, thorax et bassin étroits, pied-
bot à droite.



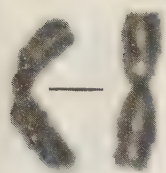
Cliché n° 2 :



Cliché n° 3 : Détail du bec de lièvre bilatéral avec fissure palatine complète.



Cliché n° 4 :



1



2



3



4



5



6



7



8



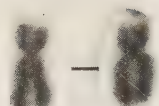
9



10



11



12



X



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



Y



1



2



3



4



5



6



7



8



9

—



10



11



12



X



13



14



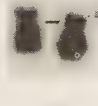
15



16



17



18



19



20



21



22

—

—

Y

OBSERVATION L... Alexandra

- . 3ème grossesse : G_1 et G_2 = fausses couches
 G_3 (proposant) = dysmature à terme.
- . P.N. = 2080 g Taille = 49 cm P.C. = 30 cm
- . Enfant polymalformée sexe féminin
 - microcéphalie
 - oreilles mal ourlées, d'implantation basse
 - bec de lièvre bilatéral avec fissure platine complète
 - rétro-micrognathie
 - thorax et bassin étroits
 - hyperlaxité ligamentaire
 - pied bot à droite
 - livedo.
- . Examen neurologique
 - hypotonie globale
 - réflexes archaïques absents
 - absence de succion et de déglutition
- . Bilan cardiaque et rénal : normal.

ETUDE DU CARYOTYPE DE L'ENFANT L...ALEXANDRA

Caryotype complet : autosomes 44
 gomosomes XX

Aberrations numériques : non

Aberrations de forme : anomalie d'un chromosome 22 qui est anormalement long - Possibilité d'une translocation d'un fragment d'un autre chromosome qui ne peut être identifié sur le caryotype de la proposante.

ETUDE DU CARYOTYPE DE LA MERE DE L'ENFANT L.. Alexandra

Caryotype complet : autosomes 44
 gomosomes XX

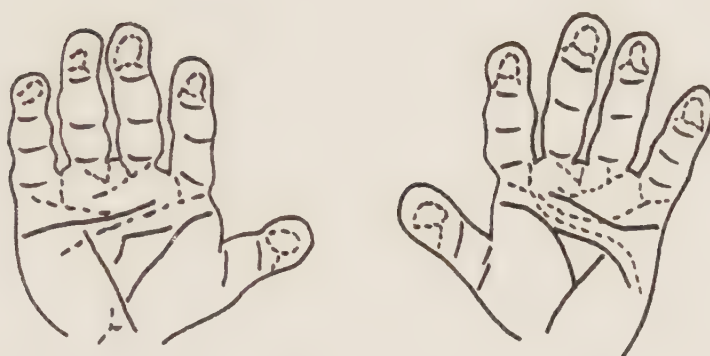
Aberrations numériques : non

Abérations de forme : anomalie d'un chromosome 22 qui est anormalement long, et d'un chromosome sub médio centrique du Groupe C, qui est anormalement court.

Il s'agit d'une translocation équilibrée t (Cp- ; Gp+) chez la mère, qui explique la présence chez l'enfant d'un chromosome anormal Gp+.

DERMATOGLYPHES

enfant L... Alexandra



L'étude des dermatoglyphes de l'enfant L... Alexandra difficile en raison de l'âge, a donné les résultats suivant :

- plis de flexion anormaux
- crêtes palmaires immaturés
- triradius axiaux en t.

DEUXIEME PARTIE : COMMENTAIRES

- Anomalies du Groupe C
- Notions sur les différents types d'anomalies chromosomiques
- Pronostic - Ségrégation des translocations - Conseil génétique

LES ANOMALIES DU GROUPE C

ANOMALIES DU GROUPE C

- L'étude des chromosomes du groupe C est difficile : elle concerne sept paires de chromosomes moyens, sub-médio-centriques, dont l'identification précise repose sur des différences minimales de taille. Par ailleurs, le chromosome X, dont l'aspect est très comparable, vient compliquer le problème de l'identification.

- Les anomalies connues du groupe C sont peu nombreuses, et une trentaine d'observations seulement ont été rapportées dans la littérature. Elles concernent :

a) des trisomies C : trisomies libres en mosaïque, trisomies partielles par translocation.

b) syndrome de délétion du chromosome C : délétion du bras court du chromosome C (Cp-) et chromosome C en anneau (Cr).

- Dans quelques rares cas privilégiés, l'anomalie peut être rapportée à une paire chromosomique définie. Les autres cas sont classés trisomie C ou délétion d'un chromosome du groupe C sans que l'identification soit possible.

- Au total, la multiplicité des paires chromosomiques en cause et le petit nombre des cas actuellement connus expliquent la très grande dispersion des anomalies cliniques observées dans les aberrations du groupe C : il n'existe pas, dans l'état actuel de nos connaissances, un tableau bien défini du phénotype de trisomie C.

I - LES TRISOMIES C.

Une trentaine de cas de trisomie C ont été rapportés depuis l'observation de JACOBS (16) en 1961.

Il s'agissait d'une fille de 19 ans présentant un retard mental, une contracture bilatérale des mains, une aménorrhée primaire et une hypoplasie des organes génitaux internes (tissus ovariens sans follicule). La chromatine sexuelle était positive mais aucune cellule ne comportait deux corpuscules de BARR : 23 % des cellules examinées (sang et peau) étaient trisomiques pour le Groupe C.

Parmi les observations publiées depuis, il faut mettre à part :

- les cas de trisomie C décrits dans le spina-bifida décrits par LONGO et MACCANI (25) :
- et les anomalies accompagnant certaines hémopathies (leucémies syndrome myélo-prolifératifs) signalées par KIOSSOGLOU (21), LAWLER (22), SANDBERG (32), et WOLF (36).

Dans l'observation rapportée par BUTLER (3), en 1962, la trisomie C est hypothétique : en effet, le chromosome surnuméraire, qui ressemblait au chromosome 16, fut considéré comme étant un chromosome C ayant subi une délétion du bras long. L'état des techniques d'étude caryotypique ne permettait pas alors une identification plus précise, qui actuellement pourrait être effectuée par la technique des bandes. Il s'agissait d'un nouveau-né de sexe masculin polymalformé (dysmorphie faciale, polydactylie, sténose du pylore, agénésie du poumon gauche, maladie de Hirschsprung) décédé à l'âge de 8 mois.

Au total, la revue de littérature que nous avons effectuée fait apparaître 33 cas certains de trisomie C, qui se répartissent de la façon suivante :

- . Trisomie C libre, 3 cas ;
- . Trisomie C libre en mosaïque : 14 cas ;
- . Trisomie C partielle par translocation : 16 cas.

La plupart des observations de trisomie C ne comportent pas de diagnostic exact de chromosome atteint, et il est probable que les aspects cliniques observés correspondent en réalité à plusieurs phénotypes. Cependant, chaque fois qu'un diagnostic de chromosome est discuté, la plupart des auteurs estiment que le chromosome surnuméraire appartient à l'une des dernières paires 10, 11, 12.

LEJEUNE (24) en 1969, a tenté de définir les éléments communs pouvant caractériser un phénotype de la trisomie C. Il comporte :

- . tendance à la macropéhalie avec front proéminent, brièveté et largeur du cou s'opposant à un tronc long et étroit ;
- . Anomalies des plis de flexion qui apparaissent capitonnés ;
- . Anomalies des ongles, petits ou absents ;
- . Raideur exagérée ;
- . Côtes et vertèbres surnuméraires ;
- . Atteintes oculo-motrices ;
- . Retard psychomoteur variable ;
- . Signes oculaires ; hypertélorisme, blépharophimosis.

Le pronostic est très variable : dans certains cas, le décès est survenu dans les premiers jours ou les premiers mois, alors que dans d'autres, une survie prolongée est notée. Les formes graves étaient caractérisées par une arriération mentale profonde, mais l'autopsie, dans les cas où elle a été pratiquée, n'a pas objectivé de malformations viscérales (cardiaques, rénales, etc...) fréquentes dans les trisomies des autres groupes (trisomies 13, trisomie 18, trisomie 21). Dans les formes à survie prolongée, les anomalies sont mineures et associent le plus souvent une dysmorphie faciale avec un retard psychomoteur variable.

A/ LES TRISOMIES C LIBRES

Nous n'avons retrouvé dans la littérature que trois observations de trisomie C libre sans mosaïcisme.

La première est celle de JALBERT (17) en 1966 : il s'agit d'une fille de 7 ans présentant :

- un syndrome dysmorphique : lèvres épaisses, oreilles mal ourlées, rétrognatisme important avec défaut d'articulé dentaire, implantation basse des cheveux ; par ailleurs, une étroitesse particulière de la ceinture scapulaire et pelvienne est notée.
- un syndrome articulaire : l'enraidissement de la plupart des articulations est manifeste, et s'accompagne d'atrophie musculaire et de rétraction ligamentaire. Les dernières phalanges des deux mains sont bloquées en extension, la flexion des genoux est limitée, les tibio-tarsiennes sont bloquées en intermédiaire, et l'ampliation thoracique est limitée à 2 cm.
- un retard mental : retard global de développement avec Q. I. = 50 %.

Par contre, le développement staturo-pondéral est normal.

Le caryotype pratiqué à partir du sang périphérique montre dans chacune des 22 cellules examinées l'existence d'un chromosome surnuméraire ; il s'agit d'un chromosome sub-méta-centrique de taille moyenne, appartenant au groupe C. L'étude du sexe chromaticien a été effectué à deux reprises : la moitié des noyaux cellulaires porte un corpuscule de BARR. Aucune cellule n'a été trouvée porteuse de deux corpuscules.

Par ailleurs, chez cette malade, JALBERT (17) avait mis en évidence une élimination urinaire de proline en l'absence de tout signe de rachitisme. L'association de cette anomalie biochimique aux anomalies liga-

mentaires et articulaires avait fait évoquer l'hypothèse d'une nouvelle maladie du collagène, hypothèse qui n'a pas été confirmée dans les observations ultérieures.

La deuxième observation rapportée par EMBERGER en 1970 concerne un enfant âgé de 2 ans 1/2, chez laquelle un bilan a été pratiqué en raison d'un retard important du développement psychomoteur (Q.I. = 50) mais sans retard staturo-pondéral.

Les différents examens pratiqués ont mis en évidence :

- un syndrome dysmorphique : hypertélorisme, micro et rétrognathisme, oreilles grandes et mal ourlées mais sans implantation basse, fissuration incomplète de la partie inférieure du voile du palais ; le tronc est long et mince avec une importante cyphoscoliose dorso-lombaire et il y a une ébauche de pterygium coli bilatéral. Au doigt on note une syndactylie incomplète des 3ème et 4ème doigts des deux côtés, avec une limitation de l'extension des auriculaires.

- o anomalies osseuses radiologiques : au niveau du rachis, absence de fusion de l'arc postérieur des dernières vertèbres dorsales et des vertèbres lombaires. Au niveau du thorax, présence de 13 côtes, épaississement du cubitus et du radius à leur partie moyenne, du côté droit ; coxa-vara avec aspect trapu des cols fémoraux ; exostose tibiale bilatérale. Cependant l'âge osseux est normal, ainsi que la radiographie du crâne.

- le caryotype effectué à partir de cultures de sang périphérique a montré dans toutes les cellules, la présence de 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire appartenant au groupe C (chromosome de taille moyenne avec un centromère sub-médian). Selon

EMBERGER, il s'agit de l'un des plus petits éléments du groupe, peut-être le 12, Le corps de BARR a été recherché dans les cellules de la muqueuse buccale ; 40 % des cellules possèdent un corpuscule chromatinien, et il n'y a aucune cellule avec deux corpuscules.

L'observation rapportée par JUBERG (19) en 1970 diffère des deux précédentes dans la mesure où la trisomie C s'accompagne de malformations viscérales graves.

Il s'agissait d'un nouveau né de sexe masculin décédé après une heure de vie, né 15 jours avant terme et ne pesant que 2200 g. L'ensemble polymalformatif comportait :

- Une dysmorphie faciale avec hypertélorisme, micrognathie, oreilles mal ourlées et d'implantation basse, un palais ogival.
- des anomalies ostéo-articulaires : hyper-extensibilité des articulations, en particulier au niveau des hanches (dislocation bilatérale) et des genoux (genu recurvatum).
- une hypoplasie pulmonaire bilatérale ; le système cardio-vasculaire était normal.
- une dysplasie kystique touchant les deux reins : les organes génitaux externes étaient normaux.
- L'étude du caryotype effectuée à partir de culture de sang périphérique, a montré dans toutes les cellules la présence de 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire appartenant au groupe C.

Au total, s'il existe une certaine similitude entre les deux premières observations, le tableau clinique réalisé par la troisième observa-

tion est par contre très dissemblable. Il faut noter que l'observation de JUBERG est la seule dans laquelle des malformations viscérales graves (en l'occurrence, malformations pulmonaires et rénales) sont signalées. Dans les autres cas, les anomalies les plus constantes sont le retard psychomoteur, la dysmorphie faciale, les anomalies ostéo-articulaires.

B/LES TRISOMIES C AVEC MOSAÏCISME

Nous avons retrouvé dans la littérature 12 observations en trisomie C avec mosaïcisme, la première en date étant celle de JACOBS en 1961.(16)

Il s'agissait d'une jeune fille de 19 ans examinée pour aménorrhée primaire, de taille sub-normale, et présentant par ailleurs une contracture bilatérale des mains de type DUPUYTREN, un retard mental important, et une hypoplasie des organes génitaux internes (objectivée par la laparotomie) alors que les organes génitaux externes étaient normaux. L'étude du caryotype avait mis en évidence un chromosome supplémentaire sub-méta-centrique de taille moyenne (appartenant au groupe C, et présumé être un chromosome 10 ou 11) dans 33 des 92 cellules de la peau étudiées ; le caryotype était normal dans les 60 cellules sanguines examinées. Le sexe chromatinien avait objectivé 42 % de cellules avec un corpuscule de BARR, aucune cellule avec 2 corpuscules n'avait été retrouvée. Les auteurs avaient conclu de cette étude cytogénétique qu'il s'agissait d'un mosaïcisme 46, XX/47, XX, + C.

L'observation rapportée par PFEIFFER (30), en 1962, concernait un nouveau-né de sexe masculin présentant un retard important du développement psychomoteur, des anomalies des organes génitaux externes avec hypospadias et cryptorchidie, une implantation basse des oreilles, une implantation basse des cheveux, une micrognathie, et un âge osseux légèrement en avance. Une trisomie du groupe 6 - 12 avait été retrouvée dans

65 % des mitoses étudiées à partir de 451 cellules sanguines ; l'étude du sexe chromatinien n'avait mis en évidence aucun corpuscule de BARR.

En 1963, EL ALFI (7) présentait dans le LANCET l'observation d'un homme de 45 ans, de taille sub-normale, arriéré mental profond (Q.I. = 30 %). Ce malade présentait des anomalies faciales avec ensellure de la base du nez, hypertélorisme, protrusion du maxillaire inférieur. Les mains et les pieds étaient courts avec 5ème doigt fléchi et inclinaison en valgus des deux gros orteils, les os du crâne étaient épais et il existait une légère turricéphalie avec déplacement vers la droite de l'odontoïde. On notait par ailleurs un hypo-génitalisme avec des testicules en position intermédiaire. Le caryotype étudié à partir de leucocytes montrait 70 % de mitoses avec 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire étant un chromosome du groupe C, probablement le 11 ; EL ALFI avait pu éliminer formellement par autoradiographie toute hypothèse d'un chromosome X supplémentaire ; par ailleurs, le sexe chromatinien étudié sur frottis buccal était de type masculin.

Dans le cas rapporté par STALDER (33) en 1973 et concernant un garçon âgé de 3 ans, le tableau clinique était caractérisé par l'association d'un retard mental profond (Q.I. = 56 %) et d'anomalies ostéo-articulaires : contracture en flexion des 2ème et 5ème doigts de main, pied creux bilatéral, bassin étroit, âge osseux en avance (6 ans). Cependant, la taille était normale. Le caryotype étudié à partir de cellules cutanées mettait en évidence dans 72 % des mitoses 47 chromosomes, le chromosome supplémentaire appartenant au groupe 6 - 12.

Les observations de SMITH en 1964 ; WOLF et REINWEIN (36), en 1965 ; BARGMAN (1), en 1967 ; GUSTAVSON (14), en 1967 ; MONNET (29), en 1967 ; et OIKAWA en 1969, concernent des enfants âgés de moins de 3 ans, et présentant 4 types d'anomalies cliniques ;

TABLEAU I - TRISOMIE C EN MOSAÏQUE

Auteurs	Anomalies chromosomiques	Clinique
JACOBS 1961	mosaïque C surnuméraire	Fille de 19 ans - Nanisme Contracture de Dupuytren
PFEIFFER 1962	46, XY/47, XY, +C	Nouveau-né masculin - retard mental - anomalies organes génitaux - micrognathie
EL ALFI 1963	46, XY/47, XY, +C	Homme 54 ans - QI = 30 - Dysmorphie faciale - hypogénita- lisme - Anomalies cutanées et articulaires,
STALDER 1963	46, XY/47, XY, +C	Garçon 3 ans - QI = 56 - Contracture des doigts - Age 0,3 seux avancé.
SMITH 1964	46, XY/47, XY, +C	Garçon 4 ans 1/2 - dysmorphie faciale et retard mental
WOLF et REINWEIN 1965	46, XY/47, XY, +C	Nouveau-né masculin - Dysmorphie faciale et anomalies génitales
BARGMAN 1967	46, XY/47, XY, +C	Fillette 1 an - retard mental - Dysmorphie faciale - anoma- lies articulaires - Anomalies génitales.
GUSTAVSON 1967	46, XY/47, XY, +C	Garçon 2 ans - dysmorphie faciale, retard mental - anoma- lies articulaires et génitales.
MONNET 1967	46, XX/47, XX, +C	Fille décédée 8 mois - dysmorphie faciale, retard mental - anomalies articulaires et génitales - cardiopathie (CIV)
OKAWA 1969	46, XY/47, XY, +C	Garçon 2 ans 1/2 - retard mental, dysmorphie faciale - ano- malies articulaires et génitales.
STOLTE 1964	46, XX/47, XX, +C	Femme 33 ans de phénotype normal, ayant donné naissance à deux morts-nés polymalformés.
BISHUN 1968	46, XX/47, XX, +C	Femme 27 ans de phénotype normal mère d'un enfant polymal- formé.

- . Retard important du développement psychomoteur,
- . Dysmorphie faciale avec hypertélorisme
- . Anomalies articulaires (enraidissement)
- . Anomalies génitales.

Bien qu'il soit impossible d'établir un tableau clinique précis caractéristique de la trisomie C avec mosaïcisme, on peut cependant constater la fréquence de certaines anomalies : retard du développement psychomoteur, dysmorphie faciale, anomalies articulaires et génitales. Par ailleurs, il n'existe pas de véritable retard du développement staturo-pondéral hormis quelques cas où la taille est sub-normale, et les malformations viscérales sont inexistantes si l'on met à part l'observation de MONNET dans laquelle est signalée l'existence d'une cardiopathie (communication inter-ventriculaire).

L'essentiel des observations de trisomie C avec mosaïcisme est résumé sous forme de tableau (Tableau I). Nous avons mis à part l'observation de STOLTE (34) et celle de BISHUN (2), qui concernent des femmes adultes ayant donné naissance à des enfants polymalformés, dont le caryotype n'a pas pu être réalisé. L'étude du caryotype maternel a mis en évidence dans chacune des deux observations une trisomie C en mosaïque (46, XX/47, XX, +C) dont la constatation est d'autant plus surprenante que le phénotype maternel est normal.

C/LES TRISOMIES C PARTIELLES PAR TRANSLOCATION

Nous avons trouvé dans la littérature, 13 observations de trisomie C partielle par translocation, auxquelles vient s'ajouter l'observation qui fait l'objet de notre thèse.

Les principales données de ces observations sont données dans le tableau II.

Il s'agit essentiellement de nouveau-nés ou de nourrissons, présentant de façon relativement constante une dysmorphie faciale avec retard mental.

Les principaux éléments de la dysmorphie faciale sont l'hyper-télorisme, le micrognatisme avec rétrognatisme,

L'arriération mentale existe à des degrés divers : dans les observations de GROUCHY, (12-13), GRAY (10), JENSEN (18), MIKKELSEN (28), il s'agit d'un retard psychomoteur peu important, contrastant avec l'arriération mentale profonde observée dans tous les autres cas. Dans le cas de notre observation, il existait dès la naissance des perturbations importantes de l'examen neurologique, avec hypotonie globale et absence complète de réflexes archaïques. Ultérieurement, une absence complète de l'éveil psychomoteur a été notée jusqu'au décès survenu à l'âge de 2 mois.

Les anomalies articulaires sont presque aussi fréquentes que la dysmorphie faciale. Elles consistent, dans le plupart des cas, en une hyperplaxité ligamentaire, en particulier au niveau des hanches, et des genoux. Dans aucune observation, il n'est fait état de nanisme ou de retard staturopondéral vrai. L'âge osseux est normal avec cependant dans plusieurs observations, une dysgénésie des points d'ossification.

Les anomalies génitales sont moins fréquentes, et sont notées surtout chez les garçons, chez lesquels elles consistent en une hypoplasie des organes génitaux externes, avec cryptorchidie.

Les malformations viscérales sont rares :

- les anomalies rénales sont signalées dans l'observation de

DE GROUCHY (11) et CANET et dans celle de DEMINATTI (5) (hydronéphrose du côté droit).

- L'existence d'une malformation cardiaque est mentionnée dans l'observation de GRAY, dans celle de JENSEN, dans celle de MIKKELSEN et enfin, dans l'observation de DEMINATTI. Les malformations signalées consistent en des communications inter-auriculaires et des communications inter-ventriculaires.

Les dermatoglyphes n'ont pas été étudiés dans toutes les observations rapportées dans la littérature. Dans le cas de notre observation, étant donné l'âge de l'enfant, l'étude des dermatoglyphes, était difficile; nous avons noté l'existence de plis de flexion anormaux, avec des crêtes palmaires immatures, et des triradius axiaux en t. Dans les autres observations, les dermatoglyphes, lorsqu'ils ont été étudiés, étaient anormaux sans toutefois offrir de caractères spécifiques. Les anomalies décrites sont en effet très variables, les plus fréquentes étant les modifications des plis palmaires et l'augmentation du nombre des arches au niveau des extrémités digitales.

Lorsque l'évolution s'est faite vers le décès de l'enfant, l'autopsie a été pratiquée dans plusieurs observations : dans le cas rapporté par MONNET (29) en 1967, des anomalies du système nerveux sont notées dans le protocole d'autopsie : amincissement du corps calleux avec absence des bandelettes olfactives. Il est fait état du même type d'anomalie dans le cas rapporté par DEMINATTI. En ce qui concerne notre observation, une étude anatomique complète de l'encéphale a été effectuée : elle n'a mis en évidence aucune anomalie macroscopique du système nerveux.

Auteurs	Anomalies chromosomiques	Clinique
EDWARDS 1962	46, XY, Bq+ 46, XX, Bq+ Père : 46, XY, t(Cp- ; Bq+)	Garçon 4 ans et soeur 10 mois : arriération mentale et dysmorphie faciale - Hyperlaxité ligamentaire
GROUCHY-CANET 1965	46, XY, Dq+ Mère : 46, XX, t(Cq- ; Dq+)	Garçon 12 mois - Dymorphie faciale et arriération mentale - Cardiopathie, hydronéphrose, anomalies oculaires.
LEJEUNE 1966	46, XY, Fq+ Mère : 46, XX, t(Cp- ; Fq+)	Garçon 9 ans - hypotrophie et dysmorphie faciale - Anomalies des doigts et des orteils.
GRAY 1966	46, XY, Gp+ Mère : 46, XX, t(Cp- ; Gp+)	Nourrisson décédé 3 mois - dysmorphie faciale, Omphalocèle, malformation cardiaque grave.
GROUCHY FREZAL-LAMY 1967	46, XY, Bq+ Mère : 46, XX, t(Cp- ; Bq+)	Nourrisson hypotrophique - Dymorphie faciel, Dextrocardie - Anomalies osseuses et hyperlaxité ligamentaire.
GROUCHY-THIEFFRY 1967	46, XY, (Cp-,q+), Dp+ Père:46, XY, (Cp-,q+), t(Cq-,Dp+)	Nourrisson 2 mois - retard mental et dysmorphie faciale, hypotrophie, anomalies osseuses
JENSEN 1967	46, XY, Dq+ Père : 46, XY, t(Cq- ; Dq+)	Nouveau-né masculin décédé 4ème jour cardiopathie - Dymorphie faciale et hyperlaxité.
LORD 1967	46, XX, Gp+ 46, XY, Gp+ Mère : 46, XX, t(Cp- ; Gp+)	Garçon 5 ans et fille 3 ans - Dymorphie faciale et retard mental
MIKKELSEN 1968	46, XX, Cq+ Mère, 46, XX, t(Cq- ; Cq+)	Nouveau né féminin - Cardiopathie - Dymorphie faciale - Anomalies articulaires et génitales
LEJEUNE 1968	46, XY, Cq+ Père : 46, XY, t(Cq+ ; Cq-)	Nouveau-né masculin - Dymorphie faciale et anomalies génitales
DEMINATTI 1969	46, XX, Gp+ Mère : 46, XX, t(Cp- ; Gp+)	Dymorphie faciale - Retard mental - Anomalies articulaires génitales et cardiaques.

II - SYNDROMES DE DELETION DU CHROMOSOME C (8-9)

Les observations faisant état d'un syndrome de délétion d'un chromosome C sont encore plus rares que les observations de trisomie C.

Deux types d'anomalies sont actuellement décrits : les délétions du bras court du chromosome C (Cp-) et les chromosomes C en anneau (Cr).

Le syndrome de délétion du bras court du chromosome C est connu à partir des observations de LEJEUNE (1968), DE GROUCHY (1968), MOORE et ENGEL (1970) et ELLIOTT (1970).

Les lésions sont très variables selon les cas, ce qui laisse penser que plusieurs chromosomes peuvent être en cause. Une arriération mentale profonde et une dysmorphie faciale existent ainsi que dans les observations de trisomie C. Par contre, les malformations viscérales semblent plus fréquentes et plus graves. Anomalies encéphaliques, malformations cardiaques et rénales.

Le syndrome de chromosome C en anneau est connu à partir des observations de TURNER (1962), ATKINS (1966), et GACS (1970). Le malade de TURNER présentait une cardiopathie, une hypospadias et un hirsutisme.

ATKINS fait état de deux cas : l'un présentant un phénotype normal, et l'autre une simple dysmorphie faciale avec épicanthus et nystagmus, sans autres anomalies.

GACS rapporte l'observation de deux jumelles dont l'une présentait une microcéphalie, une tête aplatie latéralement, une protubérance frontale, un palais ogival, une hypoplasie de la lèvre supérieure, une syndactylie des 4ème et 5ème orteils, un hypertélorisme et un nystagmus horizontal ; l'autre jumelle, décédée à l'âge de 2 mois, présentait une hypoplasie de l'hémiface gauche, un bec de lièvre, une absence de conduit auditif, une microphthalmie, un double pouce à droite.

Pour compléter cette revue générale des anomalies actuellement connues des chromosomes du groupe C, il faut citer certains remaniements structuraux des chromosomes du groupe C plus complexes, comportant une délétion du bras court et un excès de matériel génétique sur le bras long, cet aspect amenant à discuter une inversion péri-centrique : c'est le cas des observations rapportées par FERGUSON en 1967, et par JACOBS (16) en 1967. GODDE - JOLLY (9) a publié, en 1970, l'observation d'un enfant de 7 mois pesant à la naissance 2,370 kg bien que née à terme, et présentant à l'examen :

- un retard staturo-pondéral (66 cm et 4,860 kg à l'âge de 1 an) ;
- un retard psychomoteur avec hypotonie musculaire et microcéphalie ;
- des anomalies des dermatoglyphes ;
- un glaucome congénital bilatéral typique.

L'étude du caryotype a mis en évidence un chromosome du groupe C présentant une inversion péri-centrique (Cp- ; q+).

CONCLUSION

Les chromosomes du groupe C sont d'étude difficile et leur identification est délicate, d'autant qu'une confusion est toujours possible avec un chromosome X : les anomalies connues du groupe C sont encore

peu nombreuses : nous n'avons retrouvé dans la littérature que moins de 40 observations faisant état d'une trisomie C, et quelques observations faisant état d'autres anomalies : délétion du bras court, chromosome en anneau, inversion péri-centrique.

La multiplicité des paires chromosomiques en cause et la difficulté d'identification des chromosomes du groupe C entre eux expliquent la très grande dispersion des anomalies cliniques observées dans les aberrations du groupe C : quelques éléments communs semblent se dégager, en particulier pour les différents types de trisomie, mais il est impossible de décrire un phénotype caractéristique de l'anomalie en cause.

NOTIONS SUR LES DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES

CHROMOSOMIQUES

- Le nombre et la morphologie des chromosomes sont constants pour une espèce donnée : chez l'homme, les chromosomes sont répartis en 23 paires dont 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels. Chaque paire d'autosomes est constituée de deux éléments homologues, l'un d'origine maternelle et l'autre d'origine paternelle.

Les chromosomes sexuels sont XX chez la femme et XY chez l'homme. Selon les recommandations de la conférence de Chicago en 1970, qui avait fait suite au congrès de DENVER en 1960 et à la Conférence de Londres en 1963, le caryotype de l'homme normal est 46, XY et celui de la femme normale, 46, XX.

- Lorsqu'on les observe à la métaphase précoce, les chromosomes sont constitués de deux chromatides réunis par le centromère, qui permet de définir un bras court (p) et un bras long (q). Chaque chromosome est défini par le rapport qui existe entre sa longueur propre et la somme des longueurs des 22 autres autosomes + 1 chromosome X. L'utilisation de cette notion de longueur relative permet de comparer directement les mesures faites à partir de cellules dont les chromosomes sont à des stades de contraction différents.

En pratique courante on utilise plutôt l'indice centro-métrique, défini comme le rapport entre la longueur du bras court et la longueur totale du chromosome soit $\frac{p}{p+q}$. Cet indice centromérique varie entre 0 (centromère terminal définissant un chromosome télolocentrique) et 0,5 (centromère médian définissant un chromosome métacentrique).

Les 22 paires d'autosomes sont ainsi classés numériquement de 1 à 22 en tenant compte de la longueur, de la position du centromère, et de l'existence éventuelle d'un satellite sur le bras court (on appelle satellite, un segment chromosomique séparé du reste du chromosome par une

constriction ; chez l'homme, les satellites sont terminaux). Les 22 paires d'autosomes sont regroupées en 7 groupes désignés de A à G. Les chromosomes sexuels gardent leur dénomination traditionnelle X et Y.

On distingue ainsi les groupes et les paires suivants :

- . Groupe A : Il comporte les chromosomes les plus grands, 1, 2 et 3. Le numéro 1 et le numéro 3 sont métacentriques, et le numéro 2 a un centromère sub-médian.
- . Groupe B : Il comporte les paires 4 et 5 formées de chromosomes à centromère distal, le numéro 4 étant un peu plus grand que le numéro 5.
- . Groupe C : Chromosome 6 à 12 auxquels on rattache le chromosome 10, il s'agit de chromosome de taille moyenne, sub-médiocentrique, le chromosome 10 étant un des plus grands éléments du groupe, et l'un de ceux qui a le centromère le plus médian.
- . Groupe D : Chromosomes 13 à 15, de taille moyenne et à centromère terminal (chromosome acrocentrique). Le chromosome 13 a un satellite proéminent sur le bras court, le numéro 14, un petit satellite, et le bras court du numéro 15 est dépourvu de satellite.
- . Groupe E : Chromosomes 16 à 18 : le numéro 16 est un chromosome métacentrique, le numéro 17, plus petit a un centromère plus distal, le chromosome numéro 18 est encore plus petit et a un centromère plus distal que le numéro 17.
- . Groupe F : Chromosomes 19 à 20 qui sont de petits éléments pratiquement métacentriques.
- . Groupe G : Chromosomes 21 et 22 qui sont des petits chromosomes acro-

triques, le 21 ayant un staellite sur son bras court. Le chromosome Y est de dimension voisine mais on peut souvent le distinguer des autosomes du groupe G par sa longueur et par le fait que ses chromatides sont pratiquement parallèles.

En réalité, si l'on peut définir aisément, pour chaque chromosome, l'appartenance à un groupe, il est plus difficile de reconnaître individuellement chaque chromosome au sein d'un groupe donné. Ceci est particulièrement vrai pour les chromosomes du groupe C. Théoriquement, les mesures précises des chromosomes (longueur relative et indice centrométrique) devraient permettre une meilleure reconnaissance individuelle. Mais du fait de la variance des paramètres, des chevauchements sont possibles et l'on admet qu'une différence de 10 % de la longueur d'un chromosome grand ou moyen ne peut être décelée entre chromosomes homologues.

De plus, il faut tenir compte de l'existence de variantes du caryotype normal, dont la signification n'est pas élucidée ; en particulier le nombre des satellites et leur taille est très variable, mais il s'agit plus de variantes de caryotype normal que d'anomalies, car on observe des variations aussi bien chez les personnes normales que chez les sujets atteints d'anomalies cliniques. Beaucoup d'anomalies mineures ou de variantes mineures ont été décrites, parfois désignées sous le terme de "marqueurs" familiaux. Les variations portant sur les bras courts des chromosomes acrocentriques (D et G) ont été signalées à de nombreuses reprises, telle l'augmentation de longueur du bras court d'un D ou d'un G. (Dp+ ou Gp+).

A - LES DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES (en dehors des translocations)

Les anomalies chromosomiques se répartissent en deux grandes catégories : anomalies numériques et anomalies structurales.

Symbole	Signification	Exemples
P q	Caryotype masculin normal. Caryotype féminin normal. Bras court. Bras long.	46,XY. 46,XX.
+ ou — ...	Placé après la désignation d'un autosome : chromosome en excès ou perdu. Placé après un bras, ce bras porte du matériel chromosomique en trop ou en manque.	47,XY,21+ : trisomie 21 libre 45,XX,D— : monosomie D. 46,XY,Dq+ : chromosome D trop long. 46,XY,18p— : délétion bras court d'un 18.
.....	Indique une mosaïque.	45,X/46,XX : mosaïque haplo/diplo X.
?	Doute sur l'existence d'un remaniement ou sur l'identité d'un chromosome.	
r	Indique une anomalie expliquée dans le texte.	
ace	Fragment acentrique.	
r	Anneau.	46,XY,Dr : chromosome D en anneau. 47,XY,Dr,Dr+ : deux chromosomes D en anneau.
cen	Centromère, fragment centrique.	
h	Constriction secondaire ou région hétérochromatique.	2qh : constriction secondaire sur le bras long d'un chromosome 2.
dic	Chromosome dicentrique.	
end ..	Endoreduplication.	
inv(p+q—). inv(p—q+).	Inversion péricentrique.	46,XYinv(p+q—) : inversion péricentrique du chromosome Y.
mar	Chromosome « marqueur ».	
mat	Origine maternelle.	
pat	Origine paternelle.	
s	Satellite.	46,XY,Gs+ : chromosome G avec double satellite.
t	Translocation.	45,XY,D-,D-,t(DqDq+) : translocation dite par fusion centrique entre deux chromosomes du groupe D. 46,XY,t(17p+:18p-) : translocation entre le bras court d'un 17 et celui d'un 18.
tri	Chromosome tricentrique.	

α

Nomenclature des aberrations chromosomiques (conférence de Chicago - 1966)

Les anomalies structurales sont beaucoup plus difficiles à préciser, et jusqu'à une époque récente, les techniques d'établissement du caryotype ne permettaient de déceler que des anomalies relativement importantes. Ce n'est que tout récemment que l'on a pu mettre en évidence une structure en bandes dans les chromosomes humains, et on peut espérer que dans un proche avenir, l'extension de cette méthode permettra de dépister les anomalies structurales qui, jusqu'à présent, passaient inaperçues.

La conférence de CHICAGO (1966) a proposé une nomenclature qui est actuellement universellement acceptée, concernant les anomalies numériques et structurales.

1/ LES ANOMALIES DE NOMBRE

a) La trisomie, définie par la présence d'un chromosome en 3 exemplaires, est l'aberration numérique la plus fréquemment rencontrée chez l'homme. On distingue plusieurs types de trisomie :

. Les premières formes décrites correspondent aux trisomies régulières, encore appelées trisomies libres, qui correspondent à un nombre total de chromosomes de 47. On écrit une trisomie, en ajoutant après le symbole des chromosomes sexuels l'élément en excès suivi du signe + (Exemples : 47, XY, 21 + ; 47, XX, 18 + ; 47, XXX). Si le chromosome en excès n'est pas identifié avec certitude, on écrit le groupe auquel il appartient (Exemple : 47, XY, C+) et, si l'on est pas certain de l'appartenance à un groupe donné, on le fait précéder d'un point d'interrogation (exemple : 47, XY, ? C+).

. L'excès de matériel chromosomique peut n'être représenté que par un fragment de chromosome (bras court ou bras long) ; il s'agit alors de trisomie partielle, le plus souvent en rapport avec une translocation, et le nombre total de chromosome reste 46. Rarement la trisomie partielle peut être libre :

c'est le cas des trisomies pour un chromosome amputé qui a subi la perte d'une partie de son matériel. Le plus souvent, le fragment complémentaire est accolé à un autre chromosome, dont il modifie la morphologie actuelle.

Ainsi dans le cas de notre observation, la première anomalie notée sur le caryotype de l'enfant, L. Alexandra était l'existence d'un chromosome 22 anormalement long.

Les trisomies libres homogènes, qu'elles soient totales ou partielles sont attribuées à une non-disjonction survenue lors de l'améiose, aboutissant à la formation d'un des gamètes qui a contribué à former l'oeuf fécondé.

Des trisomies doubles peuvent exister chez l'homme, par exemple pour un chromosome 21 et un chromosome 18 (48, XX, 21+, 18+).

Les anomalies numériques plus complexes se voient essentiellement au niveau des chromosomes sexuels. On explique habituellement par les non-disjonctions successives, les anomalies numériques gonosomiques complexes, telle la tétrasomie X (48, XXXX) et d'autres anomalies de détermination du sexe (48, XXXY ; etc..).

b) La Monosomie se définit comme l'absence d'un chromosome d'une paire donnée. Les monosomies autosomiques apparaissent rarement compatibles avec la vie dans l'espèce humaine, et les cas de monosomies complexes pour un autosome sont tout à fait exceptionnels. Par contre, la monosomie pour un chromosome X (45, X) est bien connue puisqu'elle correspond au syndrome de TURNER. Le mode de constitution d'une monosomie résulte de différents mécanismes :

. 1ère éventualité : non-disjonction survenue à laméiose, le gamète nullosomique étant la cellule réciproque du gamète trisomique ;

. Autre possibilité, perte d'un chromosome lors de la formation d'une gamète du fait d'un retard dans la migration au moment de l'anaphase.

. Perte d'un chromosome par cassure au niveau de laméiose.

c) Les mosaïques et les chimères sont définies par l'existence de deux populations ou plus de caryotypes différents chez le même individu.

1) une mosaïque est définie par l'association chez un même individu de deux ou plusieurs populations cellulaires différentes provenant du même zygote. Selon la nomenclature de Chicago, on symbolise ces différentes populations en séparant par un trait oblique les différents caryotypes. Par exemple une mosaïque caryotype normal / trisomie C s'écrit : 46, XY/47, XY, C+. La constitution d'une mosaïque résulte d'un accident qui s'est produit au niveau de l'oeuf fécondé lui-même, immédiatement après la fécondation.

2) Les chimères sont définies comme des organismes dont les cellules dérivent de deux zygotes distincts. Elles diffèrent donc des mosaïques par le fait que, non seulement les caryotypes des différentes lignées peuvent être différents, mais encore par le fait que leur contenu génique est lui-même différent.

2/ LES ANOMALIES DE STRUCTURE

Les anomalies de structure du matériel chromosomique peuvent être expliquées par des cassures survenues en des points divers des chromosomes. Les cassures sont suivies de recollement car tout se passe comme si le chromosome ne pouvait rester 'ouvert' par suite des cassures et comme s'il existait une tendance constante au recollement des extrémités lésées.

a) Les délétions consistent en la perte d'un segment de chromosome ; cette perte peut être distale, c'est-à-dire intéresser l'extrémité d'un bras, et l'on parle alors de délétion vraie. Elle peut être intercalaire, c'est-à-dire correspondre à deux cassures suivies de recollement et perte de segment entre les points de cassure : on parle alors de déficience. La délétion du bras court du 5ème chromosome (syndrome du cri du chat) la délétion du bras court ou du bras long du 18ème chromosome, réalise des tableaux cliniques actuellement bien connus.

Les délétions ne sont reconnues sur le caryotype que si le segment perdu a une longueur suffisante. On peut penser que la technique des chromosomes en bandes permettra de dépister des délétions de faible importance qui, actuellement ne sont pas mises en évidence par les procédés classiques du caryotype.

b) Les chromosomes en anneau résultent d'une délétion double aux deux extrémités du chromosome, avec séparation d'un ou de deux fragments. Un anneau peut être pourvu de centromère ou en être dépourvu. On le désigne par la lettre "r". Les anneaux, même ceux qui ont un centromère, sont des éléments instables pouvant être perdus au cours de mitoses successives. De plus, les chromosomes en anneau peuvent être détruits ou subir une ségrégation anormale. Il en résulte que les malades porteurs de chromosomes en anneau sont en fait des mosaïques complexes, certaines cellules étant dépourvues d'anneau, d'autres en ayant 2.

c) L'inversion péri-centrique résulte de deux cassures situées de part et d'autre du centromère, suivies d'un recollement après que le segment intercalaire ait subi une rotation de 180° . Si les points de cassure sont à égale distance du centromère, le ramierement ne peut être détecté par les méthodes habituelles d'étude du caryotype et seule, la technique des chromosomes en bandes peut déceler une anomalie de répartition des bandes.

Si les points de cassure sont situés à des distances inégales du centromère, il en résulte un déplacement apparent du centromère, avec modification de l'indice centrométrique. Cependant, même dans ces conditions, la détection de l'anomalie peut être difficile ou impossible lors de l'établissement du caryotype. C'est le cas par exemple pour les chromosomes du groupe C dont la reconnaissance individuelle est difficile par la méthode habituelle. De toutes façons, l'existence d'une inversion péricentrique, même si elle est apparente sur le caryotype, ne peut être affirmée sans contrôle. Un remaniement de structure, telle une translocation chez les parents peut donner l'impression d'une inversion péri-centrique chez l'enfant, alors qu'il s'agit en réalité du résultat d'une mal-ségrégation lors de l'améiose.

- d) Les inversions para-centriques résultent de l'inversion d'un segment chromosomique situé sur le même bras chromosomique. Elles ne sont pas décelables sur le caryotype fait selon les méthodes habituelles.
- e) Un iso-chromosome est un chromosome méta-centrique dont les deux bras ont exactement la même longueur. On admet qu'il résulte d'une division anormale, transversale et longitudinale, du centromère. L'un des bras est perdu, et l'autre a subi une duplication.

B - LES TRANSLOCATIONS

Une translocation correspond au transfert d'un segment de chromosome depuis sa position normale jusqu'à une autre position sur un autre chromosome.

Avec FORD et CLEG, on distingue 4 types de translocations :

- 1) Transfert d'un segment terminal d'un chromosome sur l'extrémité d'un autre chromosome : translocation simple.

- 2) translocation réciproque par échange de segment terminal entre deux chromosomes non homologues.
- 3) transfert d'un segment intercalaire à une autre position sur le même chromosome ou sur un autre chromosome : insertion.
- 4) translocation entre le chromosome acro-centrique, par fusion centrique.

Tout se passe ici comme si une cassure se produisait sur chacun des chromosomes à proximité des centromères, avec formation d'un chromosome sub-métacentrique et d'un fragment centrique porteur de satellites, ce dernier fragment étant habituellement rapidement éliminé ; le caryotype résultant est alors un caryotype à 45 chromosomes.

Les translocations sont des accidents qui se produisent en général au cours de la méiose. On connaît cependant des exemples de translocation dite somatique, qui se sont produites dans des cellules diploïdes en dehors de la lignée germinale, ou encore en culture in vitro. Il peut alors en résulter une configuration particulière : image tri ou quadri-radiale, désignée par l'expression de crossing - over somatique ou échange de chromatides somatiques.

Les translocations ne peuvent être toutes décelées avec les méthodes habituelles d'étude du caryotype. Elles se traduisent en effet par le raccourcissement d'un chromosome, et l'allongement d'un autre, mais seules seront reconnus les remaniements de longueur suffisants ou situés sur certains chromosomes. Par exemple, le transfert d'un petit segment chromosomique sera plus aisé à reconnaître si le bras trop long est, par exemple, le bras court d'un acro-centrique. Par contre, une translocation réciproque entre chromosomes de morphologie voisine (groupe C ou groupe D par exemple) peut échapper à l'examen du caryotype.

Une translocation est équilibrée lorsqu'elle n'a pas de conséquence phénotypique ; la translocation est déséquilibrée lorsqu'elle est associée à une modification quantitative du matériel génétique entraînant des anomalies phénotypiques. La nomenclature des translocations est la suivante : la lettre "t" suivie d'une parenthèse indique la translocation. Dans la parenthèse sont mentionnés les chromosomes intéressés en indiquant sur quel bras est situé le remaniement. Par exemple, la mère de l'enfant qui fait l'objet de notre thèse était porteuse saine d'une translocation équilibrée par transfert du bras court d'un chromosome du groupe C sur l'extrémité du chromosome 22. Le caryotype s'écrit donc : 46 XX, t (Cp- ; Gp+). Lorsqu'on connaît l'origine d'une translocation on peut l'indiquer par les symboles "mat" (maternelle) ou "pat" (paternelle).

PRONOSTIC GENETIQUE : ETUDE DE LA SEGREGATION
DES TRANSLOCATIONS

L'étiologie exacte des translocations est le plus souvent inconnue, et dans le cas de notre observation, nous n'avons retrouvé aucun élément susceptible d'orienter l'enquête étiologique.

Les parents de la mère de la proposante sont sains, ainsi que la soeur de cette dernière. Il n'a pas été possible de réaliser un caryotype des membres de la famille de la mère de la proposante, et malgré toutes nos explications, nous nous sommes opposés à un refus de principe.

Avant la naissance d'Alexandra, la mère de la proposante avait présenté deux avortements spontanés, dont les produits n'ont pas fait l'objet d'un examen caryotypique. Nous en sommes ainsi réduits à émettre l'hypothèse que la translocation équilibrée est apparue chez la mère de la proposante, et que les deux premiers avortements spontanés étaient dus à une anomalie génétique majeure.

L'existence d'une translocation parentale favorise la production d'un zygote déséquilibré. Le risque varie en fonction du type de translocation et du sexe du parent porteur de l'anomalie. En principe le déséquilibre porte sur les paires chromosomiques intéressées dans le remaniement de structure, mais il arrive qu'une aberration chromosomique semble favoriser dans la descendance d'une anomalie portant sur un autre chromosome.

En particulier, l'existence d'une translocation équilibrée favorise l'apparition d'une non-disjonction des gamètes avec apparition d'une trisomie libre pour une paire chromosomique différente de la paire au niveau de laquelle se situe la translocation.

ETUDE DE LA SEGREGATION DES GAMETES dans le cas de notre observation.

La ségrégation des gamètes doit être envisagée dans une double hypothèse : disjonction normale des gamètes et non-disjonction.

a) Hypothèse d'une disjonction normale des gametes, malgré la présence d'une translocation équilibrée :

La mère de l'enfant L. Alexandra peut produire, dans cette hypothèse, 4 types de gamètes :

1 - Gamète normal : chromosome C et chromosome 22 normaux.

2 - Gamète équilibré porteur de la translocation $t(Cp- ; Gp+)$

3 - Trisomie C partielle : Chromosome C normal et chromosome 22 porteur d'un gragment provenant d'un chromosome C ($Gp+$).

4 - Haplosomie partielle : Chromosome C amputé du bras court, et chromosome 22 normal (non porteur du segment transloqué).

b) Hypothèse d'une non-disjonction : On sait que l'existence d'une translocation équilibrée favorise, lors de la réduction méiotique une non-disjonction des gamètes. Le mécanisme de cette non-disjonction est mal connu, ainsi que sa fréquence d'apparition. Par exemple, chez une femme porteuse d'une translocation équilibrée 21/13, le risque de non-disjonction est évalué à 10%. Etant donné le très petit nombre de translocations intéressant un chromosome C et un chromosome G, il est impossible de fixer la fréquence d'une éventuelle non-disjonction des gamètes.

Dans cette hypothèse, deux types de gamètes peuvent se former, en plus des quatre types vus précédemment :

- Haplosomie G : perte du chromosome 22
- Trisomie G venant s'ajouter à la translocation équilibrée $t(Gp- : Gp+)$.

S'il y a fécondation de ces gamètes par des gamètes supposés normaux, six éventualités peuvent être envisagées :

- 1 - Caryotype normal
- 2 - Translocation équilibrée avec phénotype normal mais un même type de risques pour la descendance
- 3 - Trisomie C partielle, le fragment surnuméraire du chromosome C étant porté par un chromosome 22 auquel il donne un aspect anormalement long (cette 3ème éventualité correspond à l'observation qui fait l'objet de notre thèse).
- 4 - Haplosomie partielle C : cette éventualité n'a jamais été décrite jusqu'à présent.
- 5 - Haplosomie G avec caryotype à 45 chromosomes : aucune observation de ce type n'a été rapportée jusqu'à maintenant.
- 6 - Trisomie G avec en outre, persistance de la translocation équilibrée $t(Gp- ; Gp+)$.

Les éventualités 4 et 5 n'ont jamais été rencontrées et sont considérées comme incompatibles avec la vie : leur existence devrait entraîner un avortement spontané précoce, dès les premières semaines de la vie embryonnaire, comme dans la plupart des cas de monosomie ou d'haplosomie intéressant les autosomes.

On peut émettre l'hypothèse que les produits d'avortement spontané correspondant aux deux premières grossesses de Madame L... présentaient peut-être un caryotype correspondant à l'une ou l'autre éventualité.

EN CONCLUSION

Le CONSEIL GENETIQUE, dans le cas qui fait l'objet de notre observation, fait apparaître un risque ;

- d'avortement spontané précoce dans deux éventualités sur six ;
- d'anomalie caryotypique grave, responsable d'arriération mentale et d'un syndrome malformatif dans deux autres éventualités sur six ;
 - . Trisomie C partielle
 - . Trisomie G
- une éventualité sur six de naissance d'un enfant présentant un phénotype normal, mais porteur sain d'une translocation équilibrée, avec, pour la descendance de cet enfant, des risques identiques à ceux étudiés dans ce chapitre ;
- une éventualité sur six de naissance d'un enfant présentant un génotype et un phénotype normaux.

Dans l'état actuel de nos connaissances, et tenant compte du petit nombre d'observations publiées jusqu'alors, il est impossible de dire si le taux de probabilité est le même pour chacune de ces éventualités.

Ainsi, le pourcentage de chances pour Madame L. . . en cas de nouvelle grossesse, d'avoir un enfant présentant un caryotype normal est faible, peut être de l'ordre de $1/6$: dans ces conditions, et étant donné les antécédents de deux avortements précoces, une nouvelle grossesse n'est pas à conseiller.

CONCLUSION

L'observation qui fait l'objet de notre thèse concerne un nouveau-né polymalformé de sexe féminin chez lequel l'existence d'un chromosome 22 anormalement long a pu être liée à la translocation, sur ce chromosome du bras court d'un chromosome du groupe C, probablement le 10 (46, XX, Gp+) En effet, la mère de cet enfant présente une translocation équilibrée t(Cp- ; Gp+).

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés de façon apparemment normale, mais l'enfant, né à terme, présentait des signes de dysmaturité évidente : poids = 1080 g, taille = 49 cm.

Outre l'hypotrophie importante, il existait un syndrome polymalformatif (microcéphalie avec PC = 31 cm, oreilles mal ourlées et d'implantation basse, bec de lièvre bilatéral avec fissure palatine complète, thorax et bassin étroits, pied-bot à droite) et un retard psychomoteur grave, avec hypotonie globale, absence des réflexes archaïques, absence de succion et de déglutition.

Le bilan n'a objectivé aucune anomalie cardiaque, rénale ni digestive, Le décès est survenu à l'âge de 2 mois, au décours d'une crise de cyanose secondaire à une fausse route alimentaire. L'autopsie n'a mis en évidence aucune malformation viscérale particulière, en particulier cérébrale.

Les observations rapportées de trisomie C sont peu nombreuses (une trentaine environ) et concernant :

- des trisomies C libres
- des trisomies C avec mosaïques
- des trisomies C partielles par translocation.

L'identification des chromosomes du groupe C entre eux est difficile, ce qui explique la dispersion des signes cliniques rapportés dans les différentes observations de la littérature ; hypotrophie, retard mental, dysmorphie faciale, hyperlaxité, anomalies articulaires, génitales, cardiaques, dermatoglyphiques.

Les types de translocation entraînant une trisomie partielle C sont très variés, et nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux observations (GRAY : 1966 ; DEMINATTI : 1969) identiques quant à la translocation $t(Cp- ; Gp+)$, mais différentes quant au phénotype.

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- BARGMAN G.J. ; NEU R.L. ; KAJII T. ; CARNEIRO LEOA J. ; GARDNER LI.
Trisomy C mosaicism in a seven month old girl.
Humangenetik, 1967, 4, 13 - 17.
- 2.- BISHUN N.P.
Normal-Trisomy C mosaicism in the mother of a "mongoloid" child.
Acta paediat. Scand., 1968, 57, 243-244.
- 3.- BUTLER L.J. ; FRANCE N.E. ; RUSSEL A. ; SINCLAIR L.
A chromosomal aberration associated with multiple congenital anomalies.
Lancet, 1962, 1, 1242.
- 4.- CARR D.H.
Chromosome studies in spontaneous abortions.
Obstet. and Gynec., 1965, 26, 308-326.
- 5.- DEMINATTI M. ; MAILLARD E., GOSSELIN B. et Coll.
Trisomie C par translocation t(Cp- ; Gp+)
Ann. Genet., 1969, 12, 36-45.
- 6.- EDWARDS J.H. ; FRACCARO M. ; DAVIES P. ; YOUNG R.B.
Structural heterozygosis in man : analysis of two families.
Ann. Hum. Genet., 1962, 26 : 163-178.
- 7.- EL-ALFI O.S., POWELL H.C. ; BIESELE J.J.
Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a mentally retarded patient.
Lancet, 1963, 1, 700-701.
- 8.- ELLIOT D. ; THOMAS G. ; COLIN J. ; KHURI M. ; et RICHARDSON F.
C group chromosome abnormality.
Amer. J. Dis. Child., 1970, 119, 72-73.
- 9.- GODDE-JOLLY D. ; BONENFANT F. ; RAOUL O. ; CLERGUE G. ; MALLET R. et LEJEUNE J.
A propos d'un cas de glaucome congénital associé à une anomalie chromosomique.
Bull. Soc. Ophtal France, 1970, 70, 875-880.

- 10.- GRAY J.E. ; DARTNALL J.A. ; CREERY R.D.G. ; GROUDACE J.
Congenital anomalies due to transmission of a chromosome translocation.
J. méd. Genet., 1966, 3, 59-61.
- 11.- GROUCHY J. de ; CANET J.
Translocation 6-12/13-15 et trisomie partielle 6-12 (probablement 10).
Ann. Génét. 1965, 8, 16-20.
- 12.- GROUCHY J. de , ROY C., LACHANCE R., FREZAL J., LAMY M.
Trisomie partielle C par translocation t(Cp- ; Bq+).
Arch. Franc. Pédiat., 1967, 24, 849-858.
- 13.- GROUCHY J. de ; THIEFFRY S. ; AICARDI J. ; CHEVRIE J.J. ; ZUCKER G.
Trisomie partielle C par translocation t(Cp- ; Dp+) et remaniement d'un C(p-Q+).
Arch. Franc. Pédiat., 1967, 24, 859-868.
- 14.- GUSTAVSON K.H., HAGBERG B., SANTESSON B.
Mosaic trisomy of an autosome in the 6-12 group in a patient with multiple congenital anomalies.
Acta paediat. Scand. 1967, 56, 681-686.
- 15.- HALL B.
Dermatoglyphics in partial C trisomies.
Lancet, 1968, 1, 860.
- 16.- JACOBS P.A., HARNDEN D.G., BUCKTON K.E., COURT BROWN W.M., KING M.J. McBRIDE J.A.
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
Lancet, 1961, 1, 1183-1188.
- 17.- JALBERT P., JOBERT J., PATET J., MOURIQUAND C., ROGET J.
Un nouveau cas de trisomie présumé 6-12.
Ann. Génét. 1966, 9, 109-112.
- 18.- JENSEN K.M., MELCHIOR J.C.,
Possible partial trisomy of a chromosome of group 6-X-12 and familial translocation heterozygosity in a child with congenital abnormalities.
Develop. Méd. Child Neurol., 1967, 9, 313-318.

- 19.- JUBERG R.C., GILBERT E.F., SALISBURY R.S.
Trisomy C in an infant with polycystic kidneys and other malformations.
J. Ped. 1970, 76 : 598 - 603.
- 20.- KERR M.G., RASHAD M.N.
Autosomal trisomy in a discordant monozygotic twin.
Nature (Lond.), 1966, 212, 726-727.
- 21.- KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W.
Cytogenetic studies in the chronic myeloproliferative syndrome.
Blood., 1966, 28, 241-252.
- 22.- LAXLER S.D., KAY H.E.M., BIRBECK M.S.C.
Marrow dysplasia with C trisomy and anomalies of the granulocyte nuclei.
J. Clin. Path., 1966, 19, 214-219.
- 23.- LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., SALMON Ch., KAPLAN M.
Translocation Cc-F familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
Ann. Génét. 1966, 9, 12-18.
- 24.- LEJEUNE J., RETHORE M.O., BERGER R., ABONYI D., DUTRILLAUX B., SEE G.
Trisomie partielle par translocation familiale t(Cq+ ; Cq-).
Ann. Génét., 1968, 11, 171-175.
- 25.- LONGO A., MACCANI U.
Alterazioni cromosomiche nella spina bifida.
Osped maggiore., 1965, 60, 1244-1249.
- 26.- LORD P.M., CASEY M.D., LAURANCE B.M.
A new translocation between chromosomes in the 6-12 and 21-22 groups.
J. Med. Genet., 1967, 4, 169-176.
- 27.- MACCANI U.
Alterazioni cariotipiche nella spina bifida.
Minerva. Pedist. (Torino), 1967, 19, 2103-2104.

28.- MIKKELSEN M., MORTENSEN E., SKAKKEBAEK N.E., YSSING M.

Familial reciprocal translocation between a C group (12 ?) chromosome and a late labelling G chromosome.

Acta Genet. 1968 (Basel), 18, 241-250.

29.- MONNET P., WILLEMIN-KLOG L., GAUTHIER J., PEYTEL J., LAURENT C., GAY Y.,

Poncet J.

La trisomie 6-12.

Arch. Franç. Pédiat. 1967, 24, 869-879.

30.- PFEIFFER R.A., SCHELLONG G., KISENOW W.

Chromosomenanomalien in den blutzellen eines kindes mit multiplen abartungen.

Klin. Wschr. 1962, 40, 1058-1067.

31.- REINWEIN H., SCHROTER R., WEGNER G., WOLF U.

Chromosomenmosaik mit zwei aneuploiden stammlinien in der gewelekultur bei einem patienten mit multiplen missbildungen.

Helv. Paediat. Acta., 1966, 21, 72-84.

32.- SANDBERG A.A., ISHIHARA T., CROSSWHITE M.L.

Group-C trisomy in myeloid metaplasia with possible leukemia.

Blood 1964, 24, 716-725.

33.- STALDER G.R., BUHLER E.M., WEBER J.R.

Possible trisomy in chromosome group 6-12.

Lancet, 1963, 1, 1379.

34.- STOLTE L., EVERS J., BLANKENBORG G.

Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a normal woman.

Lancet, 1964, 2, 480-481.

35.- WINKELSTEIN A., SPARKES R.S., CRADDOCK C.G.

Trisomy of group C in a myeloproliferative disorder. Report of a case.

Blood., 1966, 27, 722-733.

36.- WOLF U., REINWEIN H., 1965

Chromosomenmosaik C-Trisomie/normal.

Humangenetik, 1965, 2, 686-687.

